

No title available.

Patent Number: DE4204132

Publication date: 1992-08-13

Inventor(s): PEKAR RUDOLF DR (AT); WINKELSTROETER HELMUT DR (AT)

Applicant(s):: PEKAR RUDOLF DR (AT); WINKELSTROETER HELMUT (AT)

Requested Patent: DE4204132

Application Number: DE19924204132 19920212

Priority Number(s): AT19910000298 19910212; AT19910002405 19911204

IPC Classification: A61K35/14 ; A61K35/66

EC Classification: A61K39/00, A61K39/00D, A61K39/02

Equivalents:

Abstract

A prepn. (A) comprises a culture of polymorphic microorganisms isolated from, and characteristic of, a particular patient in a nutrient medium. The microorganism-contg. prepn. used to inoculate the medium is recovered by processing a blood or tissue sample from the patient in a liq. medium, followed by complete removal of body cells, e.g. by filtration.

More specifically the nutrient medium contains serum from the patient's own blood and the microparasites are isolated from blood haemolysate. Partic. the serum and microparasites are recovered from the same blood sample. The medium also contains an aseptically recovered embryonal protein extract.

USE/ADVANTAGE - (A) are useful (1) for diagnosis (i.e. after a predetermined incubation period the culture is tested by serological, genetic or electron-microscopic methods) or (2) after inactivation, as vaccines for immunotherapy. These vaccines can be admin. (repeatedly) orally or parenterally, pref. as an immunogen to suppress tumours and autoimmune diseases. By using the patient's own serum as nutrient medium (a) contamination by foreign microorganisms is avoided and (b) the vaccines are free of allergenic foreign proteins

Data supplied from the esp@cenet database - I2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Patentschrift**
(10) **DE 42 04 132 C 2**

(51) Int. Cl. 6:

A 61 K 39/00

A 61 K 35/68

A 61 K 35/14

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(30) Unionspriorität:

298/91 12.02.91 AT
2405/91 04.12.91 AT

(73) Patentinhaber:

Pekar, Rudolf, Dr., Bad Ischl, AT

(74) Vertreter:

Hansmann & Vogeser, 81369 München

(62) Teil in: P 42 44 894.8

(72) Erfinder:

Pekar, Rudolf, Dr., Bad Ischl, AT; Winkelströter, Helmut, Dr., Steyr, AT

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 39 22 444 A1
DE 38 08 565 A1

(54) Aufbereitung für die Gewinnung von Vakzinen für eine Immuntherapie

(57) Aufbereitung für die Gewinnung von Vakzinen für eine Immuntherapie, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufbereitung aus einer Kultur von vom jeweiligen Patienten stammenden, körpereigenen, polymorphen Mikroorganismen in einem Nährmedium besteht, wobei ein die Mikroorganismen enthaltendes, zur Impfung des Nährmediums verwendetes Präparat durch Kultivierung von Eigenblut oder von vom Patienten stammenden Gewebepräparaten in einem flüssigen Medium und durch nachfolgende Filtrierung frei von vollständigen Körperzellen gewonnen wird.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Aufbereitung für die Gewinnung von Vakzinen für eine Immuntherapie und aus der Aufbereitung hergestellte Vakzine.

Für eine Immuntherapie bei der Nachbehandlung von Tumorerkrankungen, sind Vakzine bekannt, die in einem flüssigen Träger aus menschlichen Tumorzellen gewonnene, insbesondere wenigstens zum Teil einer Behandlung mit Neuraminidase unterzogene Zellpräparate enthalten. Für diese Zellpräparate werden von beliebigen Fremdspendern stammende Tumorgewebsarten verwendet, die bestimmte Antigene tragen, wobei Zellkulturen angelegt, aufgearbeitet und mit einem Zytostatikum inaktiviert sowie schließlich lyophilisiert werden, um auf diese Weise Zellwandpräparate zu erhalten, die Antigene tragen.

Bei der Anlegung von Kulturen von Krankheitserregern und Mikroparasiten, die von einem bestimmten Patienten stammen, werden bisher im wesentlichen ausschließlich von fremden Quellen stammende Nährösungen verwendet, wobei, unter anderem, aseptisch gewonnene, embryonale Proteinextrakte z. B. zellfrei, aus Gehirn, Herz, Lunge, Muskel, Leber, Haut von Tierembryos gewonnene Proteinextrakte eingesetzt werden. Solche Kulturen erleichtern eine Diagnose. Es ist auch bekannt, ähnliche Kulturen, die ebenfalls artfremde Proteinextrakte als Nährlösung enthalten, für die Züchtung spezifischer Krankheitserreger zu verwenden und dann die Krankheitserreger nach bekannten Verfahren z. B. durch Erhitzung zu inaktivieren, um sie als Immunogen verwenden zu können. Eine Vielzahl bekannter Impfverfahren, insbesondere gegen Viruserkrankungen, beruht auf der Herstellung entsprechender Vorkulturen. Nachteilig ist hier immer, daß das art- bzw. individuenfremde Eiweiß bei der Verwendung als Impfvakzine zu unerwünschten Allergiereaktionen seitens des Patienten führen kann.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Nativblut fallen, insbesondere bei bestimmten Erkrankungen, und praktisch immer bei Präkanzerose und Kanzerose lebhaft bewegliche Formen auf, die normalerweise hämatologisch nicht beachtet werden. Es handelt sich hier um annähernd kugelige, stark bewegliche Gebilde, welche bei der Phasenkontrastuntersuchung optisch als im Zentrum aufgehelle Ringe erscheinen. Für die Betrachtung von Kleinstformen dieser Gebilde eignet sich besonders die Dunkelfeld-Blutuntersuchung. Die Größe dieser Gebilde reicht von der Grenze des Sichtbaren bis zu etwa 1/3 jener von Erythrocyten. Übliche Blutfärbemethoden reihen diese Formen als große Randkörnchen der Erythrocyten oder als freie Howell-Jolly-Körperchen (rundliche Reste des verschwindenden Zellkerne im Protoplasma der Erythrocyten) ein. Das obligate Auftreten dieser Formen in Tumorpräparaten wird durch das Procedere der Färbung (Fixierung und Abspülen) verhindert. Diese Formen können wachsen, sprossen, sich vermehren und sind bei geeigneter Präparation auch innerhalb der Erythrocyten zu sehen, wo sie solitär, paarig und in Gruppen auftreten und angenommen werden kann, daß sie das Zytoplasma der Erythrocyten fermentativ verbrauchen, wodurch dieses vakuoliert wird. Auch unter Heranziehung dieser Beobachtungen kann angenommen werden, daß das gesunde, insbesondere jedoch das vom kranken Patienten stammende Blut symbiotische bzw. parasitäre Mikroorganismen mit wahrscheinlich mykotischer Natur enthält. Bereits Enderlein hat auf die Phänomene des obli-

gaten Blutparasitismus hingewiesen. Mit steigender Alkalität des Blutes und sinkender Abwehr des Organismus ist immer eine zunehmende Virulenz sowie ein Überwiegen des zellulären Befalles gegenüber dem Serum festzustellen. Die beschriebenen Mikroorganismen werden auch innerhalb der weißen Blutkörperchen, vor allem auch innerhalb der Makrophagen, gesehen. Da diese Mikroorganismen auch innerhalb der Zellorganelle vital bleiben, scheint es, daß sie sich von der körpereigenen Abwehr verborgen vermehren können. Von den einzelnen Wissenschaftlern werden die erwähnten Mikroorganismen verschieden bezeichnet. So spricht Enderlein von Endobionten, v. Bremer von Sphynosporen, Gerlach von Mikromyceten, Scheller von Viromyceten, Körnchen und Ringen usw. Die Beobachtung, daß Leukämie der Mäuse durch zellfreie Übertragung übertragbar sind, hat schon Versuche ausgelöst im Blut oder Knochenmark zytopathogene Organismen nachzuweisen.

20 Pekar spricht in diesem Zusammenhang von "Onko-Mykoplasmen" oder "Kommensalen" welche bei induzierender Milieuänderung, z. B. seelischer oder körperlicher Überbelastung starke äußere Reize, insbesondere Strahlung usw. aus Symbionten entstehend, zusammen mit chronischen Reizen, an der Bildung von Tumoren mitbeteiligt sein könnten.

25 Luc Montagnier berichtete auf dem 8. Virologiekongreß in Berlin 1990, daß die üblicherweise auf der Zelloberfläche parasitierenden Mykoplasmen in die Zelle eindringen können, wenn eine systemische Mykoplasmosis besteht.

Auch andere molekular-immunologische Untersuchungen haben gezeigt, daß auch das Krebsgeschehen zum Teil ein immunologisches Problem ist, so daß ein 30 immunologisch-therapeutisches Vorgehen sinnvoll erscheint. Es wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Arten der Immunisierung versucht. Von den am meist verwendeten Verfahren seien hier angeführt: Eine spezifisch aktive Immunisierung mit tumorassoziierten Antigenen in Form von biologisch immunogenen Proteinen, die frei von Nukleinsäuren sind, eine Immunisierung mit von außen zugeführten monoklonalen Antikörpern als sogenannte Idiotyp zur Bildung von Antitumor-Antikörpern, z. B. des tumorassoziierten Antigen CA 125; eine Immunisierung mit Extrakt von klonierten Tumorzellen und deren Oberflächenantigenen; eine Immunisierung mit inaktivierten Extrakten aus ganzen Zellen und eine Immunisierung mit autologen, virusmodifizierten Tumor-Zellvakzinen. Die letztgenannte Möglichkeit ist in den DE 38 06 565 A und DE 39 22 444 A beschrieben. Dabei soll dem Prinzip nach durch die Körperreaktion auf das NDV-Virus eine Antigenreaktion auf die mit diesem Virus inkubiertem Tumorauslöser bewirkt werden. Die Karzinomzellen werden hier durch Bestrahlung inaktiviert. Bei den bisherigen Verfahren werden immunogene Proteine, d. h. gentechnisch gewonnene, monogonale Antikörper, virusmodifizierte Tumorzellvakzine oder Extrakte aus klonierten Tumorzellen bzw. Extrakte aus ganzen Zellen verwendet, wobei die Tumorzellen von Fremdspendern stammen oder durch Klonen erhalten werden.

65 Hauptaufgabe der Erfindung ist es, eine Aufbereitung anzugeben, die für die Gewinnung von Vakzinen für eine Immuntherapie geeignet ist. Eine Teilaufgabe der Erfindung besteht in der Schaffung einer neuen Vakzine für die Immuntherapie spezifischer Tumorerkrankungen.

Die Hauptaufgabe der Erfindung wird bei einer Auf-

bereitung nach Patentanspruch 1 gelöst.

Eine wesentliche Überlegung der Erfindung besteht darin, daß die Aufbereitung unmittelbar aus körpereigenen Stoffen des Patienten hergestellt wird, also spezifisch auf den jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Dabei ist es möglich, mit relativ einfachem Laboratoriumsaufwand zu arbeiten, so daß für die Herstellung der Aufbereitung und der aus ihr gewinnbaren Vakzine übliche medizinische Laboratorien in Frage kommen, wodurch erst der tatsächliche Einsatz der aus der Aufbereitung gewonnenen Vakzine beim jeweiligen Patienten organisatorisch einfach möglich wird.

Wenn man bei der Herstellung von Vakzinen aus der Aufbereitung Allergiereaktionen des Patienten weitestgehend vermeiden will, kann man eine Kultur nach Anspruch 2 für die Aufbereitung verwenden. Dabei wird grundsätzlich verhindert, daß fremde Mikroorganismen oder Eiweißbestandteile in die Kultur eingeschleppt werden.

Eine weitere Möglichkeit ist im Anspruch 3 angegeben, wobei durch die Ausgestaltung nach Anspruch 4 eine weitere Vereinfachung erzielt wird, da dem Patienten jeweils nur eine Blutprobe entnommen werden muß.

In manchen Fällen ist es allerdings vorteilhafter, wenn man in der Aufbereitung ein Nährmedium gemäß Anspruch 5 verwendet. Hier kann man sogar bewußt, insbesondere bei einer ergänzenden Karzinomtherapie davon ausgehen, daß diese embryonalen Proteinextrakte eine Allergiereaktion auslösen, wobei man eine Kopplung dieser Allergiereaktion mit der Antikörperreaktion auf die aus den Mikroorganismen gewonnene Vakzinebestandteile zur Verstärkung der Gesamtwirkung anstrebt.

Ein Nährmedium nach Anspruch 5 wird sich vielfach auch empfehlen, wenn man in der Aufbereitung eine Kultivierung von vom Patienten stammenden Gewebepräparaten, insbesondere von Präparaten aus Karzinomen anstrebt.

Unter Heranziehung der oben dargelegten, grundsätzlichen Überlegungen können verschiedene, wenigstens zum Teil bekannte Verfahren für die Herstellung der Aufbereitung und der Vakzine nach Anspruch 6 eingesetzt werden. Dabei lassen sich Vakzine in entsprechender Verdünnung sowohl für die enterale als auch die parenterale Applikation herstellen. In beiden Applikationsformen wird die Vakzine zur Unterstützung der Therapie bei Tumorerkrankungen und Auto-Aggressionskrankheiten eingesetzt.

Weitere Einzelheiten und Vorteile des Erfindungsgegenstandes entnimmt man der nachfolgenden Beschreibung von zwei möglichen Ausführungsbeispielen, wobei das erste Ausführungsbeispiel sich mit der Herstellung und dem Einsatz einer Aufbereitung aus dem Eigenblut und das zweite Ausführungsbeispiel mit der Herstellung einer Aufbereitung unter Verwendung operativ gewonnerer Tumorpräparate gefaßt.

Beispiel 1

Von einem nüchternen Patienten wurden 10 cm^3 Blut aus der Vene abgenommen. 2 cm^3 davon werden mit 4 cm^3 Aqua ad injectionem gemischt und gut geschüttelt, so daß Hämolyse (Platzen der Blutzellen) auftritt.

Das so gewonnene Hämolsat wird drei Tage bei 37°C im Brutschrank inkubiert.

Die restlichen 8 cm^3 Blut werden zur Gewinnung von Serum verwendet. 2 ml dieses Serums wird in Fläschchen abgefüllt und ebenfalls inkubiert.

Nach drei Tagen wird das Hämolsat zentrifugiert, durch einen Filter mit der Porengröße <0,3 Nanometer steril filtriert und nach mikroskopischer Kontrolle, um das Vorhandensein von Zellen sicher ausschließen zu können, werden 2 ml des filtrierten Hämolsates in das Serum als homologes Nährmedium eingebracht.

Das Hämolsat erscheint bei der mikroskopischen Nachkontrolle im Phasenkontrastverfahren zellfrei, zeigt aber bei der Betrachtung mittels Dunkelfeld-Technik ein ganz anderes Bild. Es zeigen sich in großer Anzahl virusähnliche Kleinstformen an der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit. Dabei handelt es sich offensichtlich um Vorstufen von sich später in der Kultur entwickelnden mykoplasmähnlichen Wuchsformen.

Die erwähnte Mischung aus 2 cm^3 Serum und 2 cm^3 Hämolsat bleibt für drei Tage im Brutschrank, wobei ein Teil dieser Kultur mit steriles Paraffinöl überdeckt wird, um auch Formen zu züchten, die nur im anaeroben Milieu gedeihen. Schon nach wenigen Stunden wachsen jene schon besprochenen Mikroorganismen, die im Phasenkontrastverfahren als mykoplasmähnliche Körper, also eindeutig als Erreger zu erkennen sind, die aus der Blutaufbereitung entstanden sind.

Gewöhnlich befindet sich die Kultur nach Ablauf von drei Tagen auf dem Höhepunkt der Entwicklung. Es werden dann die aerobe und die anaerobe Kultur zusammengeführt, der Überstand verworfen und der Bodensatz mit 5 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Es ist auch möglich, die beschriebene Kultur durch Überimpfen des Bodensatzes in frische wieder aus dem Serum erzeugte Nährlösung ein- oder mehrmals zu wiederholen, wobei auch hier aerobe und anaerobe Bedingungen eingehalten werden. Die schließlich erhaltenen Suspensionen des Bodensatzes in physiologischer Kochsalzlösung wird für die Verwendung als spezifisches Immunogen (hinsichtlich der mykoplasmähnlichen Körper) und als unspezifisches Immunogen (hinsichtlich der veränderten Zytoplasmafraktion) zwei Stunden lang bei 70°C inaktiviert. Schließlich werden aus dieser Suspension sechs Verdünnungsstufen für die parenterale Applikation und nach den Regeln der Homöopathie sieben Potenzierungen für die enterale Verabreichung hergestellt.

Anwendung

Um die immunologisch relevanten Rezeptoren aller drei Keimblätter erfassen zu können, wird bei einer möglichen Art der Anwendung die Vakzinebehandlung sowohl enteral als auch parenteral durchgeführt. Es wird mit der höchsten Stufe begonnen. Für die parenterale Behandlung erfolgt die Applikation subcutan und intracutan. Als Dosis wird für die erste Injektion $1/2 \text{ ml}$ der "Stärke 6" empfohlen. Nach einer Woche kann auf 1 ml gesteigert werden. Wird diese Dosis gut vertragen, kann im wöchentlichen Abstand rasch auf eine Injektion der "Stärke 3" übergegangen werden. Ab "Stärke 3" sollte nur mehr alle drei Wochen 1 ml subcutan gegeben werden.

Gleichzeitig wird vom Patienten die Einnahme der homöopathisch aufbereiteten Potenzierungen vorgenommen. Dabei wird mit der höchsten Potenzierung und 3×5 Tropfen täglich begonnen. Über den Verdauungstrakt wird das immunologische Substrat der Abwehr, wie der Waldeyer'sche Rachenring und die Pey'er'schen Plaques angesprochen.

Störende Nebenerscheinungen konnten bisher nicht beobachtet werden, was auch nicht zu erwarten war, da

es sich bei der Aufbereitung bzw. Vakzine um Eigenantigen handelt.

Therapieausblicke

Die aus den Eigenblutaufbereitungen gewonnenen Vakzine werden seit 1 Jahr in einer Multi-Centerstudie geprüft. Derzeit wurden 70 Einzelfälle in dieser Studie dokumentiert mit einer Endauswertung ist Anfang 1992 zu rechnen. Bei der empfohlenen, oben beschriebenen Anwendungsmodalität kam es in keinem Fall zu Nebenerscheinungen. Durch die erzielte Aktivierung des Immunsystems wurden bei chronisch Kranken Verbesserungen des Krankheitsverlaufes erzielt, wobei besondere Therapieerfolge bei Krebs, insbesondere den Leukämieformen und bei Auto-Aggressionskrankheiten (z. B. Lupus erythematoses, Myositiden, Sklerodermie und PCP) erzielt wurden. Es wird angenommen, daß diese Erfolge auch mit der unspezifischen Immunmodulation zusammenhängen. Ferner wird angenommen, daß ein Teil des erzielten Erfolges darauf zurückzuführen ist, daß durch die Filtration nur die vitalsten Erreger in das homologe Nährmedium gelangen, wobei sich dann bei der Kultur die erwünschten, obligaten patientenspezifischen Mikroorganismen bilden können.

Nach letzten Untersuchungen (November 1991) von Frau Professor Kirchhoff am Institut für Mikrobiologie der Universität Hannover sind die beschriebenen Mikroorganismen keine Mykoplasmen.

Eine vollständige Identifikation und Klassifikation der auftretenden Mikroorganismen war bisher noch nicht möglich. In der Folge ist an eine gentechnologische Klassifikation und an eine elektromikroskopische Klassifikation gedacht.

Beispiel 2

Ein operativ gewonnenes Tumorpräparat wird nativ ohne jeden Zusatz unter sterilen Kautullen ehemöglichst so präpariert, daß mit Schere und Pinzette unspezifische Gewebsanteile entfernt und das Tumorgewebe, das beispielsweise einen Gewichtsanteil von 8 bis 10 g besitzt, in kleine Stücke zerlegt wird. Diese werden mit 12 ml steriler Kochsalzlösung suspendiert und mit einem Turbogenerator (10 l, 20.000 U/min Ultra-Turrax, IKA-Werke, Staufen/Breisgau) so lange zerkleinert, bis die mikroskopische Kontrolle nur noch Zellfragmente zeigt. Die Kontrolle erfolgt z. B. unter Ölimmersion mittels eines Phasenkontrastmikroskopes. Wenn die mikroskopische Prüfung zufriedenstellende Ergebnisse ergibt, wird zentrifugiert, wonach die Satzoberschicht über dem Bodensatz dekantiert wird.

Aus dem Bodensatz und einem Teil des Obersatzes des Zentrifugates können Teilvervakzine für eine verstärkte Tumorthерапie hergestellt werden. Dies ist Gegenstand der Trennanmeldung P 42 44 894 aus der vorliegenden Anmeldung und wird daher nicht näher erläutert. Für die Herstellung einer Aufbereitung nach der vorliegenden Erfindung und einer daraus gewonnenen Vakzine wird ein Teil des Obersatzes des Zentrifugates verwendet, der an sich die polymorphen, körpereigenen Mikroorganismen aber auch zytoplasmatische Bestandteile der Zelle enthält. Für die Herstellung der Vakzine werden beim Ausführungsbeispiel zwei bis drei Fläschchen à 10 ml mit einer Kulturlösung aus aseptisch gewonnenen Extrakten aus verschiedenen Organen (Herz, Muskel, Lunge, Leber, Haut) eines Schafembryos, zellfrei, Proteingehalt 30 mg pro 1 ml Extrakt in der Lösung

einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung zur Hälfte gefüllt und mit 2 ml der aus dem Obersatz des Zentrifugates gewonnenen Zytoplasmalösung versetzt. In einem Fläschchen wird die Lösung zur Gewinnung einer anaeroben Kultur mit 0,5 ml entkeimtem Paraffinöl überschichtet. Nach vier Tagen wird die Hälfte des Fläschcheninhaltens, vor allem der Bodensatz, auf neue Kulturfläschchen übertragen und dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Nach der letzten Passage wird scharf zentrifugiert, der Obersatz des Zentrifugates verworfen und der verbleibende Untersatz in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Danach erfolgt eine Inaktivierung im Wasserbad für wenigstens zwei Stunden bei 70°C und schließlich der Zusatz von verschiedenen Adjuvans.

Es liegt nun eine Vakzine vor, die ebenso wie die Vakzine nach Beispiel 1 verwendbar ist oder die auch in einer Menge von 1 ml Subkutan in Abständen von 14 Tagen verabreicht werden kann. Eine subkutane Anwendung ist vor allem auch bei einer Verwendung der Vakzine als Teilvervakzine zu den oben beschriebenen, vorher anzuwendenden Vakzinen vorgesehen.

Literurnachweis

- 25 Brehmer von, W.: Krebs — eine Erregerkrankheit. Fortschritte der Medizin 17, 1921, Med. Welt Nr. 34, 1934. Siphonospora polymorpha — ein neuer Mikroorganismus des Blutes und seine Beziehung zu Tumorgeneze.
- 30 Brunner, H.: Mycoplasmainfektionen des Menschen: Klinische Bedeutung und Stand der Forschung. Antibiotica Monitor 3/1988.
- 35 Dostal, V. Bayer, W. Schleicher, P. Schmidt, K.H. Immunmonitoring und additive Immuntherapie. Hippocrates (1990).
- 40 Elmau, H.: Bioelektronik nach Vincent und Säuren-Basen-Haushalt in Theorie und Praxis. Haug-Verlag (1985).
- 45 Enderlein, G.: Bakterien-Cyclogenie. Semmelweis-Institut, Verlag für experimentelle Onkologie GmbH D-2812 Hoya.
- 50 Enderlein, G.: Akmon, Band I, Heft 1, 2, 3. Ibica-Verlag 1955—1959.
- 45 Gerlach, F.: Die Mykoplasmen-Infektion bei Geschwulstkrankheiten des Menschen und der Tiere. Krebsgeschehen Heft 1 (1972).
- 55 Gerlach, F.: Krebs und obligater Pilzparasitismus. Urban & Schwarzenberg, Wien (1948).
- 50 Häfeli, B.: Die Blut-Mykose. Medinca-Verlag Ch-Zug (1987).
- 55 Koch, F.W.: Das Überleben bei Krebs und Virus-krankheiten Haug Verlag (1975).
- 55 Kreh, U. und Wegmann, T.: Mycoplasmainfektionen. Innere Medizin in Praxis und Klinik. G. Thieme-Verlag Stuttgart (1977).
- 60 Lexikon der Mykologie G. Fischer Verlag Stuttgart.
- 65 Pekar, R.: Die perkutane Galvano-Therapie bei Tumoren. Verlag W. Maudrich Wien-München-Bern. (1988).
- 60 Pekar, R.: Protozoämie bei Malignomen Biolog. Medizin 3/79.
- 65 Pekar, R.: Krebs, Infektionstheorie, Kommensale. Biolog. Med. 9/79.
- 65 Pekar, R.: Infektionstheorie bei Krebs. Biolog. Medizin 10/79.
- Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin (1988).

Ransberger, K.: Die Enzymtherapie des Krebses. Die Heilkunst, Heft 1, Jänner 1989.

Sander, F.: Der Säure-Base-Haushalt des menschlichen Organismus, Hippocrates-Verlag, Stuttgart 1953.

Scheller, E.F.: Krebsschutz. Humata Verlag Harold S. Blume Bern, Freiburg i. Br., Salzburg (1966).

Schnitzer, A.: Wie entsteht die Krebskrankheit? Orel Füssli Verlag Zürich (1970).

Villequez, E.: Der Latente Parasitismus der Blutzelle des Menschen besonders im Blut der Krebskranken. Semmelweis Verlag, Hoya.

Windstosser, K.: Die Summationsdiagnose auf Karzinom und Präkanzerose, Dr. E. Fischer Verlag Heidelberg Band 1, 2. Auflage (1982).

Weber, A.: Über die Ursache der Krebskrankheit. Parcus Verlag München (1969).

Zabel, W.: Körpereigene Abwehr gegen Krebs? Schriftenreihe des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren E.V. Band 12, 2. Auflage 1966.

Zabel, W.: Die zusätzliche Therapie der Geschwulstkrankheiten. Haug Verlag (1970).

Alterange, W.: Hygiene Institut der Stadt Dortmund, "Heilung maligner Tumoren mit Hilfe allergischer Reaktionen im Tierexperiment." BM 3 (1982), 114—115.

Bystryn, J.C.: Departement of Dermatology, University Medical center N.Y.

Cancer: Immunol. Immunther. 30 (1990) 331—341 u. 30 (1990) 363—366 Krebs-Impfung.

Körber, Juray: Geschichte der Krebskrankheit. Verlag Dr. Herta Ranner, Wien.

Medical Tribune: Nr. 48/1988 "Lungenkarzinome: Impfschutz gegen Rezidive?"

Morton, D.L.: Surgical Oncology University School of Medicine, Los Angeles, Impfungen bei malignen Melanomen.

Pekar, Rudolf, Dr.: BM Biologische Medizin Heft 3/84.

Schirrmacher, Volker, Prof. Dr. rer. nat., Heidelberg.: 43. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Impfung gegen Karzino- me.

Science 247 (1990) 49, Ref.: Medigramm, Dtsch. Med. Wschr. 28/29 (1990), 1127. Kolorektale Karzinome.

Skolnick, A.: Molecular biology research offers new weapons against cancer. I. Am. Med. Ass. 263 (1990), 45 2289—2291.

Takahashi et al, Induction of CD8 cytotoxic T cells by immunization with Jurkat HIV-1 envelope protein in ISOMs. Nature 344 (1990), 873—875.

Villequez, E.: der latente Parasitismus der Blutzellen beim Menschen besonders im Blut der Krebskranken. Semmelweis Verlag Hoya.

Wagner, U.: Geburtsh. u. Frauenheilkunde. 50 (1990) 785, Impfung bei Ovarial-Ca.

Weber, A.: Über die Ursache der Krebskrankheit. Verlag Gebr. Parcus KG München.

paraten in einem flüssigen Medium und durch nachfolgende Filtrierung frei von vollständigen Körperzellen gewonnen wird.

2. Aufbereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kultur als ein homologes Nährmedium aus dem Eigenblut des Patienten gewonnenes Serum enthält.

3. Aufbereitung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die körpereigenen Mikroparasiten aus einem Eigenbluthämolsat gewonnen werden.

4. Aufbereitung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Serum und Hämolsat von einer und derselben Blutprobe gewonnen werden.

5. Aufbereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Nährmedium aseptisch gewonnene, embryonale Proteinextrakte enthält.

6. Aus einer Aufbereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hergestellte Vakzine, dadurch gekennzeichnet, daß sie die aus der Kultur gewonnenen körpereigenen Mikroparasiten in inaktivierter Form enthält.

Patentansprüche

1. Aufbereitung für die Gewinnung von Vakzinen für eine Immuntherapie, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufbereitung aus einer Kultur von vom jeweiligen Patienten stammenden, körpereigenen, polymorphen Mikroorganismen in einem Nährmedium besteht, wobei ein die Mikroorganismen enthaltendes, zur Impfung des Nährmediums verwendetes Präparat durch Kultivierung von Eigenblut oder von vom Patienten stammenden Gewebeprä-

THIS PAGE BLANK (USPTO)